

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Carcinoma hepatocelular: um caso clínico de uma entidade rara em Pediatria

Catarina Sofia Bandarra Serrão

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Carcinoma hepatocelular: um caso clínico de uma entidade rara em Pediatria

Catarina Sofia Bandarra Serrão

Orientado por:

Dr. Paulo Calhau

DEZEMBRO'2019

RESUMO

O carcinoma hepatocelular constitui uma entidade rara em idade pediátrica. A presença de cirrose hepática, algumas doenças metabólicas e a colestase crónica, bem como a infeção perinatal pelo vírus da hepatite B, são fatores de risco importantes; contudo, a grande maioria dos casos em Pediatria ocorre em indivíduos previamente saudáveis, o que difere do observado na população adulta. O seu diagnóstico exige uma elevada suspeição clínica, pela sua sintomatologia inespecífica e habitualmente tardia, com uma proporção significativa de tumores diagnosticada na sequência de achados incidentais em exames de imagem.

A ressecção tumoral completa assume-se como fundamental na abordagem terapêutica do carcinoma hepatocelular pediátrico, sendo a única opção com potencial curativo. Todavia, menos de 20% dos tumores são elegíveis para cirurgia primária e apenas cerca de 50% respondem à quimioterapia. Assim, o prognóstico permanece globalmente desfavorável, com uma sobrevida global a cinco anos de 20-30% e a necessidade de novas alternativas terapêuticas.

Neste trabalho, apresenta-se um caso clínico de carcinoma hepatocelular, complicado de abscesso hepático, numa criança de 10 anos sem antecedentes relevantes, ilustrando a sua complexidade diagnóstica e escassez de evidência científica disponível.

PALAVRAS-CHAVE: carcinoma hepatocelular; abscesso hepático; invaginação intestinal; pediatria

O Trabalho Final exprime a opinião da autora e não da FML.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma represents a rare condition in children and adolescents. The presence of hepatic cirrhosis, some metabolic diseases and chronic cholestasis, as well as perinatal hepatitis B virus infection, are important risk factors; however, the vast majority of pediatric cases are identified in previously healthy individuals, which differs from adult population. Diagnosis warrants a high clinical suspicion, due to its unspecified and usually late symptoms, with a significant proportion of tumors detected incidentally on imaging studies.

Complete tumor resection is the cornerstone in the management of pediatric hepatocellular carcinoma, being the only option with curative potential. Yet, less than 20% of tumors are eligible for upfront surgery and only about 50% are chemotherapy responsive. Thus, the prognosis remains globally dismal, with an overall 5-year survival of 20-30% and the need for new therapeutic alternatives.

In this paper, it is presented a clinical case of pediatric hepatocellular carcinoma, complicated by a liver abscess, in a 10-year old child, without relevant past medical history, illustrating its diagnostic complexity and the paucity of available scientific evidence.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma; liver abscess; intussusception; pediatrics

This paper reflects the author's opinion and has no relationship with the Faculty's point of view.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	6
CASO CLÍNICO	7
DISCUSSÃO.....	14
AGRADECIMENTOS	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina-aminotransferase
AST	Aspartato-aminotransferase
β -HCG	Gonadotrofina coriônica humana, subunidade beta
CHC	Carcinoma hepatocelular
DWI	<i>Diffusion-weighted Imaging</i>
HDE	Hospital de Dona Estefânia
HGO	Hospital Garcia de Orta E.P.E.
Ig	Imunoglobulina
IGRA	Teste de libertação do interferão gama
INT-0098	<i>North American Pediatric Intergroup Hepatoma Study</i>
LDH	Desidrogenase láctica
PHITT	<i>Paediatric Hepatic International Tumour Trial</i>
PLADO	Cisplatina e doxorrubicina
PCR	Proteína C reativa
RM	Ressonância magnética
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Sobrevida Global
SIOPEL	<i>International Childhood Liver Tumors Strategy Group</i>
SLE	Sobrevida livre de eventos
SuperPLADO	Carboplatina, cisplatina e doxorrubicina
TC	Tomografia computadorizada
VHB	Vírus da Hepatite B

INTRODUÇÃO

As neoplasias hepáticas primárias constituem aproximadamente 1% dos tumores sólidos pediátricos. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa cerca de um quarto de todas as neoplasias hepáticas primárias em Pediatria, apenas ultrapassado pelo hepatoblastoma, com cerca de 70% dos casos [1].

O CHC afeta sobretudo a população adulta, com uma incidência de 7,5/100 000/ano nos Estados Unidos da América, país onde a incidência em crianças e adolescentes é de 0,7/1 000 000/ano [2, 3]. Na idade pediátrica, é mais frequente no sexo masculino (1,3 a 2,5:1) e nos adolescentes, como evidenciado pela coorte de Allan *et al.*, em que 75% dos doentes foram diagnosticados após os 10 anos [2, 3, 4, 5]. Segundo a base de dados norte-americana SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), verificou-se uma estabilização do CHC pediátrico nesse país entre 1973 e 2009 [5]. A incidência é mais elevada em África, no Leste e Sudeste Asiáticos, regiões endémicas para a infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) [1, 3]; no contexto pediátrico, a elevada prevalência de infeção perinatal assume um papel crucial, sendo que as campanhas universais de imunização contra o VHB implementadas em países da Ásia e do Pacífico têm sido responsáveis pela diminuição da sua respetiva incidência [1, 4].

No adulto, o CHC encontra-se associado a cirrose hepática em 70-90% dos casos [6]. Porém, em crianças e adolescentes, a maioria (70%) surge em fígado previamente normal, sendo considerados tumores “*de novo*”; os restantes 30% surgem em fígado com patologia crónica, tal como cirrose (atresia biliar, síndrome de Fanconi, hepatite B), doenças metabólicas (tirosinemia, défice de α -1 antitripsina, doenças do armazenamento do glicogénio) e colestase crónica (síndrome de Alagille) [1, 3, 4].

Estes tumores podem apresentar características histológicas diversas, dos quais se destaca o CHC convencional, o CHC fibrolamelar e o *Hepatocellular Neoplasm not otherwise specified* (com elementos concomitantes de CHC e hepatoblastoma) [1].

Os sintomas e sinais mais precoces no CHC pediátrico são a massa e dor abdominais, mas cerca de um terço destes tumores são incidentalmente encontrados num exame de imagem. As manifestações clínicas de doença hepática descompensada e de hipertensão portal estão habitualmente presentes nos casos com doença crónica subjacente [4]. Comparativamente com a população adulta, os doentes pediátricos apresentam mais frequentemente CHC avançado aquando do diagnóstico, doença à distância (33,1% *versus* 20,8%, $p < 0,001$) e tumores de dimensão superior a 4 cm (79,6% *versus* 62,0%, $p = 0,02$), aspetos que poderão ser atribuídos à maior dificuldade do seu diagnóstico precoce em Pediatria [3].

O prognóstico do CHC em crianças e adolescentes é ainda muito desfavorável, com sobrevida global (SG) a cinco anos de 20-30% [6, 7, 8].

Apresenta-se um caso clínico de CHC complicado de infeção, de apresentação inicial atípica, numa criança previamente saudável, sem fatores de risco conhecidos para tumor hepático. Discutem-se as especificidades do caso e a potencial complexidade diagnóstica desta entidade, bem como a relativa escassez de informação científica validada.

CASO CLÍNICO

R.A.P., 10 anos, sexo masculino, natural e residente no concelho do Seixal.

Pais saudáveis, não consanguíneos. Sem doenças de carácter heredofamiliar conhecidas. Previamente saudável, crescimento estaturoponderal e desenvolvimento psicomotor adequados, cumprimento do Programa Nacional de Vacinação e duas vacinas extraprograma (anti-pneumocócica e anti-rotavírus).

Em 7 de novembro de 2018 recorreu à Urgência Pediátrica do Hospital Garcia de Orta E.P.E. (HGO) por dor abdominal com seis horas de evolução, início súbito e agravamento progressivo, localizada nas áreas epigástrica e periumbilical, sem irradiação, sem fatores de agravamento ou de alívio; sem febre, vómitos ou alterações do trânsito intestinal, com duas dejeções recentes de características normais; sem outros sintomas, nomeadamente respiratórios e urinários; sem história de traumatismo; sem contexto epidemiológico de doença, contacto com animais, ingestão de água não potável ou produtos não pasteurizados, campismo e viagens recentes.

Na primeira observação encontrava-se apirético, com razoável estado geral, hemodinamicamente estável e eupneico, corado e hidratado; queixoso, com abdómen depressível mas doloroso à palpação superficial e profunda das áreas epigástrica e periumbilical, sem massas ou organomegalias palpáveis e com ruídos hidroaéreos presentes; sem lesões cutâneas, sem adenomegalias, murmúrio vesicular mantido e simétrico, sons cardíacos rítmicos e sem sopros, otoscopia e orofaringe normais, genitais sem alterações.

Ecografia abdominal revelou em topografia periumbilical uma imagem sugestiva de "chouriço de invaginação" ileo-ileal (Figura 1), com extensão longitudinal de aproximadamente 15 milímetros, não visualizada no final do exame; identificaram-se duas formações hiperecogénicas e nodulares (21 e 11 milímetros de diâmetro) no lobo hepático esquerdo, sugestivas de hemangiomas hepáticos; moderada quantidade de líquido livre anecogénico em topografia sub-hepática e interansas, mas com maior expressão em topografia pélvica; a restante avaliação ecográfica foi considerada normal.



FIGURA 1: Ecografia com evidência de invaginação.

No regresso do Serviço de Radiologia apresentou-se menos queixoso, mas ainda com palpação dolorosa no epigastro.

Após avaliação conjunta com Cirurgia Pediátrica, foi decidido internamento na Unidade de Internamento de Curta Duração da Urgência Pediátrica, para vigilância e esclarecimento etiológico, tendo ficado transitoriamente em pausa alimentar.

Permaneceu assintomático durante cerca de seis horas, após o que surgiu febre (temperatura timpânica de 38,1°C) e recrudescimento do quadro álgico, com dor abdominal tipo cólica nos quadrantes superiores; não tivera dejeção desde a admissão hospitalar.

Na suspeita de reinvaginação repetiu ecografia abdominal que, além das imagens hepáticas anteriormente descritas, revelou uma estrutura marcadamente heterogênea com 45 milímetros, centrada em estruturas vasculares da raiz do meso e com sinal Doppler presente, podendo traduzir invaginação ou torção do epíploon.

Por ausência de apoio noturno de Cirurgia Pediátrica no HGO, foi solicitada a colaboração do Hospital de Dona Estefânia (HDE), onde efetuou ecografia abdominal que confirmou a existência de uma lesão focal hepática heterogênea, com origem no lobo esquerdo, vascularizada, medindo cerca de 70x40 milímetros e moldando posteriormente o pâncreas, sem evidência de outras alterações.

Regressou nessa madrugada ao HGO, não referindo então dor abdominal espontânea.

Voltou a estar queixoso por períodos, com epigastralgia e palpação superficial e profunda dolorosa nessa topografia; persistiu febril (picos com intervalos de seis horas, máximo de 38,9°C), com apetite e boa tolerância oral.

No primeiro dia de internamento efetuou avaliação analítica: hemoglobina 13,1 g/dL, plaquetas $295 \times 10^9/L$, leucócitos $11,2 \times 10^9/L$ (77% de neutrófilos), esfregaço de sangue periférico sem alterações, PCR 18,6 mg/dL, AST 297 UI/L, ALT 424 UI/L, gama-glutamyltransferase 22 UI/L, fosfatase alcalina 293 U/L, bilirrubina total 0,9 mg/dL, LDH 1924 UI/L, ácido úrico 2,5 mg/dL, ureia 21 mg/dL creatinina 0,5 mg/dL, sódio 136 mmol/L, potássio 4,3 mmol/L, tempo parcial de tromboplastina 41,6 segundos, tempo de protrombina 13,2 segundos, fibrinogénio 1276 mg/dL.

No final do primeiro dia de internamento realizou ainda telerradiografia de abdómen em posição ortostática que se revelou normal e repetiu ecografia abdominal que documentou uma formação nodular no lobo esquerdo hepático, sólida, ovalada (58x40 milímetros), bem circunscrita e procidente sobre o contorno do fígado, de ecoestrutura complexa com área de hiperecogenicidade crescêntica em topografia medial, evidenciando fluxo Doppler no seu interior e exercendo efeito de massa sobre o parênquima hepático com desvio das estruturas vasculares. Segundo os relatores desta última ecografia, os aspetos observados favoreceriam uma etiologia benigna eventualmente complicada de hemorragia, mas não sendo possível excluir outra natureza, nomeadamente infecciosa ou tumoral maligna.

Para melhor caracterização da lesão, realizou ressonância magnética (RM) abdominal (Figura 2) no final do segundo dia de internamento, que identificou uma lesão heterogénea no lobo esquerdo do fígado, com cerca de 66x45x58 milímetros, subcapsular, partindo de e ocupando maioritariamente o segmento III, bosselando inferiormente o bordo anterior hepático; a heterogeneidade da lesão traduziu-se num maior componente lobulado (sem significativo realce no seu interior nas fases vasculares e com hipersinal T2 heterogéneo traduzindo conteúdo hídrico não puro) e num encapsulamento espessado e realçante, aspetos a favor de natureza abcedada. Esta lesão era também composta por um componente sólido, disposto de forma arciforme superior e posterior, com espessura máxima de 20 milímetros, isointenso em relação ao parênquima hepático normal, com discreto hipossinal T1 e hipersinal T2, com componente dinâmico após contraste similar ao parênquima hepático, não parecendo exibir natureza hipervascular, mas alguma restrição à difusão com hipossinal, aspeto que sugeria elevada celularidade compatível com lesão indeterminada complicada de necrose ou sobreinfecção; foi ainda descrita a presença de ligeira quantidade de líquido intraperitoneal, delimitando anteriormente a lesão e ao longo da goteira parietocólica direita até à pélvis, de provável natureza inflamatória, não se identificando realce peritoneal anómalo; identificaram-se imagens esplénicas milimétricas em topografia subcapsular, com hipersinal T2 e sem significativo realce.

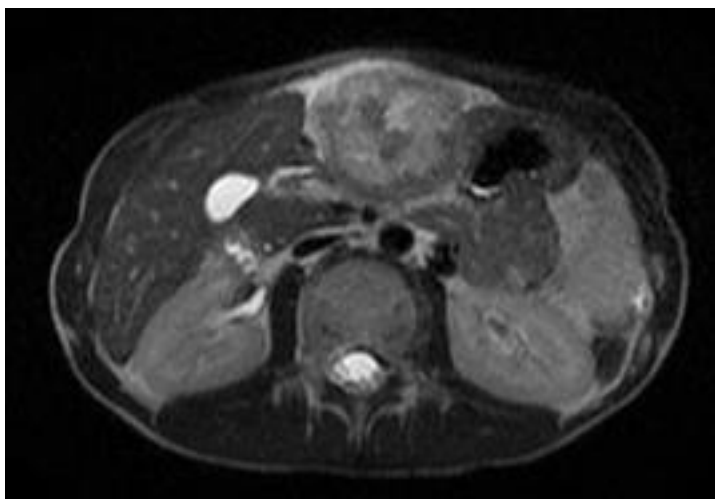


FIGURA 2: Primeira ressonância magnética.

Na sequência da RM abdominal, e de acordo com o contexto clínico e laboratorial, foi admitido como mais provável o diagnóstico de coleção abcedada heterogênea no lobo esquerdo do fígado, não se excluindo uma lesão tumoral complicada de necrose/abcedação. Foram quantificados os níveis séricos dos marcadores tumorais α -fetoproteína e β -HCG, que se revelaram normais (α -fetoproteína 1.0 ng/mL; β -HCG <0.6 UI/L). A investigação para *Hepatite A-B-C*, *Citomegalovírus*, *Vírus Epstein-Barr*, *Vírus Herpes simplex 1-2*, *Vírus da Imunodeficiência Humana 1-2*, *Echinococcus*, *Entamoeba histolytica*, *Toxocara*, *Brucella*, *Bartonella* e *Mycoplasma* veio a revelar-se negativa. As hemoculturas foram estéreis, a coprocultura e o exame parasitológico de fezes negativos. IGRA negativo. Imunidade humoral com valores normais para a idade (IgA 91 mg/dL; IgG 996 mg/dL; IgM 131 mg/dL). No início do terceiro dia de internamento, o doente apresentou ligeira melhoria do estado geral mas, pela primeira vez, identificou-se uma tumefação visível no epigastro e dolorosa à palpação.

Após discussão multidisciplinar (Pediatria, Cirurgia Pediátrica e Imagiologia) foi transferido para a Enfermaria de Pediatria e prescrita antibioterapia endovenosa empírica de largo espectro (ceftriaxona – 100 mg/kg/dia e metronidazol – 40 mg/kg/dia). Por não apresentar abscesso de aspeto organizado, decidiu-se protelar a realização de punção aspirativa.

Assistiu-se a uma evolução clínica favorável, com apirexia desde D6, normalização do estado geral e diminuição progressiva da intensidade da dor abdominal e das dimensões da tumefação epigástrica.

Nas reavaliações bioquímicas, efetuadas em D3-7-15 de internamento, foi observado um decréscimo gradual das aminotransferases, LDH e PCR (Tabela 1).

Para controlo evolutivo e reapreciação de eventual liquefação da lesão supostamente abcedada, realizou ecografias abdominais em D6-10-14-17, que demonstraram lesão hepática heterogénea com dimensões e características sobreponíveis às previamente mencionadas e, de acordo com a opinião dos imagiologistas contactados, sem condições técnicas para punção aspirativa ecoguiada.

Em 23 de novembro de 2018 (D15 de internamento), permanecendo apirético, sem queixas algicas e com massa abdominal menos evidente e indolor à palpação, teve alta.

Prosseguiu antibioterapia no domicílio (metronidazol oral) e em Hospital de Dia (ceftriaxona endovenosa), terapêutica suspensa em D32. No seguimento em Hospital de Dia, foi mencionada uma palpação abdominal normal em D27 de terapêutica e em D29 a reavaliação laboratorial revelou valores globalmente muito favoráveis (Tabela 1).

TABELA 1: Avaliação laboratorial e respetiva evolução no decorrer do acompanhamento no serviço de Pediatria do HGO.

Parâmetros	D1 (Int)	D7 (Int)	D15 (Int)	D29 (AB)	VR [9, 10]
Hb g/dL	13,1	12,6	13,2	13,4	11,0-16,0
Plaquetas x10⁹/L	295	457	733	263	150-400
Leucócitos x10⁹/L	11,2	5,5	6,0	5,0	4,5-13,5
Neutrófilos x10 ⁹ /L (%)	8,62 (77,0)	2,98 (54,2)	2,77 (46,2)	2,62 (52,4)	– (35-70)
Linfócitos x10 ⁹ /L (%)	1,23 (11,0)	1,71 (31,1)	2,37 (39,5)	1,67 (33,4)	– (–)
TP s	13,2	14,9	–	12,7	12-15
aPTT s	41,6	31,9	–	27,7	40-50
Albumina g/dL	–	4,20	–	4,39	3,8-5,4
Bil. Total mg/dL	0,9	–	–	0,3	0,3-1,2
AST UI/L	297	36	36	48	8-35
ALT UI/L	424	89	31	32	10-45
FA UI/L	293	–	–	232	<500
GGT UI/L	22	–	–	41	<55
LDH UI/L	1924	628	565	385	110-295
PCR mg/dL	18,5	14,1	0,8	0,1	<0,5
AFP ng/mL	1,0	–	–	–	<10,0
β-HCG UI/L	<0,6	–	–	–	<5,0

AFP – α-fetoproteína; ALT – Alanina-aminotransferase; ; aPTT – Tempo de Tromboplastina Parcial ativada; AST – Aspartato-aminotransferase; β-HCG – Gonadotrofina coriônica humana, subunidade β; Bil. Total – Bilirrubina Total; FA – Fosfatase alcalina; GGT – Gamaglutamiltransferase; Hb – Hemoglobina; LDH – Desidrogenase láctica; PCR – Proteína C reativa; TP – Tempo de Protrombina

D1 (Int); D2 (Int); D7 (Int); D15 (Int) – 1º, 2º, 7º e 15º dias de internamento no serviço de Pediatria do HGO, respetivamente. D29 (AB) – 29º dia de terapêutica antibiótica com ceftriaxona e metronidazol em regime de Hospital de Dia, no serviço de Pediatria do HGO.

VR – Valores de Referência para a idade e para o sexo da criança [9, 10].

Quatro semanas após o estudo inicial, procedeu-se a RM abdominal (com administração endovenosa de contraste hepatoespecífico de gadolínio), que demonstrou no lobo hepático esquerdo (segmento III) uma lesão nodular heterogénea, de dimensões equiparáveis às do estudo anterior, com um componente sólido e um componente quístico/necrótico subcapsular; o componente sólido apresentava realce precoce heterogéneo, restrição à difusão e *washout* tardio, características inespecíficas que não excluem malignidade; foi negada a captação de contraste hepatoespecífico, sugerindo a ausência de hepatócitos funcionantes; o componente quístico/necrótico apresentava hiperintensidade espontânea e realce marginal intenso, compatível com natureza hemorrágica/proteinácea; foi ainda mencionada, comparativamente ao estudo prévio, uma diminuição do componente de edema dos tecidos perilesionais, sugestiva de redução do componente inflamatório, bem como a manutenção de pequenas imagens esplénicas, subcapsulares, quísticas e milimétricas.

Apesar da melhoria clínica e analítica atrás enunciadas, a persistência destes aspetos imagiológicos justificou a rediscussão do caso clínico, agora alargada a outros interlocutores, nomeadamente os Serviços de Oncologia Pediátrica e de Radiologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Dessa reavaliação, realizada a 11 de dezembro de 2018, resultou a realização de ecografia abdominal que confirmou a existência de lesão complexa e bastante vascularizada no lobo esquerdo do fígado, medindo cerca de 62 milímetros, com componente quístico e componente sólido difusamente heterogéneo; os restantes segmentos hepáticos não apresentaram alterações; a apreciação do baço, pâncreas, suprarrenais e rins foi normal e não foram identificadas adenomegalias. Este exame foi seguido de citologia e biópsia hepáticas, guiadas por tomografia computadorizada (TC), e que decorreram sem complicações.

A citologia revelou hepatócitos com atipia (moderada anisonucleose, nucléolo proeminente e citoplasma vasto de limites bem definidos) suspeitos de CHC.

Quanto à biópsia, o material recolhido incluiu um fragmento de tecido hepático sem alterações e vários fragmentos de CHC de padrão trabecular.

Realizou TC torácica que não evidenciou alterações pleuroparenquimatosas e excluiu a existência de lesões secundárias metastáticas.

A apreciação do caso foi imediatamente alargada ao Serviço de Cirurgia Pediátrica do HDE e ao Serviço de Cirurgia do Hospital Curry Cabral. Dessa reunião multidisciplinar e inter-hospitalar decorreu a decisão de intervir cirurgicamente.

Foi operado no HDE a 16 de janeiro de 2019.

Após laparotomia transversa subcostal bilateral, constatou-se a presença de tumor hepático do lobo esquerdo envolvendo os segmentos III e IVb, de superfície mamilonar irregular com vascularização subcapsular muito evidente, sem invasão macroscópica das estruturas adjacentes. Foi realizada segmentectomia dos segmentos III e IVb e celulectomia seletiva de cinco gânglios da região hilar. A cirurgia e o pós-operatório decorreram sem intercorrências. Teve alta em D5 de pós-operatório, apirético, com tolerância da via oral, abdômen mole e depressível embora com desconforto à palpação abdominal, ferida operatória sem sinais inflamatórios e com boa evolução cicatricial.

O estudo anatomopatológico revelou peça operatória com 115 gramas e 105x80x45 milímetros; na superfície externa identificou-se um nódulo branco-acinzentado com 56x55x35 milímetros, que em secção correspondeu a um tumor sólido de aspeto multinodular, amarelo-acastanhado, com áreas hemorrágicas; o tumor distava seis milímetros da margem de ressecção cirúrgica, sem invasão linfovascular nem perineural; o grau histológico foi considerado moderadamente diferenciado (G2); o estudo dos gânglios foi normal. Em síntese, a ressecção cirúrgica foi considerada R0 e o tumor foi estadiado como pT1pN0.

Após contacto com o Dr. Bruce Morland, do grupo SIOPEL (*International Childhood Liver Tumors Strategy Group*), foi decidida a realização de quimioterapia adjuvante, composta por quatro ciclos de PLADO, de acordo com o protocolo PHITT (*Paediatric Hepatic International Tumour Trial*) - grupo E (D1: cisplatina - 80mg/m²; D1 e D2: doxorubicina - 30mg/m²/dia).

Cinco semanas após a cirurgia foi realizada RM abdominal que não identificou aspetos compatíveis com lesões ocupando espaço por eventual recidiva; foi relatada a manutenção no baço de pequenas formações quísticas simples no espaço subcapsular.

O primeiro ciclo de PLADO teve início seis semanas após a cirurgia. Os ciclos de PLADO tiveram intervalos de três semanas e foram no geral clinicamente bem tolerados, com exceção de quadros eméticos nos dois primeiros. Laboratorialmente, destaque para a ocorrência de citopenias relativas às três séries, transitórias, sem aparente tradução clínica e subsequentes a todos os ciclos de PLADO.

Após conclusão da quimioterapia, realizou telerradiografia de tórax, ecocardiograma transtorácico e RM abdominal, com resultados normais em todos os referidos exames.

À data da redação deste texto, oito meses após a cirurgia e quatro meses após conclusão da quimioterapia, o doente apresentava-se assintomático, analiticamente bem.

DISCUSSÃO

Este caso caracterizou-se pela complexidade da sua apresentação e evolução, com manifestações clínicas iniciais pouco comuns a uma doença rara em Pediatria, pelo que alguns aspetos merecem ser preliminarmente discutidos com uma especial atenção, como sejam a imagem de invaginação intestinal visualizada na primeira ecografia e o diagnóstico inicial de abscesso hepático, com ou sem lesão tumoral hepática subjacente.

A invaginação intestinal constitui a causa mais comum de oclusão intestinal aguda em crianças com idade inferior a cinco anos, sendo a tríade clássica de apresentação – cólica abdominal, massa abdominal palpável e fezes com sangue e muco, em “geleia de framboesa” – descrita em apenas 29-33% dos casos [11].

A ecografia abdominal é o exame complementar de eleição, validado entre outros por Hryhorczuk *et al.* como exame de primeira linha para o diagnóstico de invaginação pediátrica, com uma sensibilidade de 97,9% e uma especificidade de 97,8% [12]. Os achados típicos descritos são diversos, nomeadamente os sinais de “múltiplos anéis concêntricos” e de “*crescent-in-doughnut*”, em eixo axial e os sinais de “*sandwich*”, de “*pseudorim*” e de “*hayfork*”, em eixo longitudinal [13].

No nosso doente, verificou-se o desaparecimento da imagem de invaginação durante a realização do primeiro exame ecográfico, decorrente da sua resolução espontânea, ocorrência a que Doi *et al.* atribuíram o nome de “invaginação benigna do intestino delgado” (*benign small bowel intussusception*) [14]. Este é um fenómeno observado na população pediátrica e na população adulta, certamente subdiagnosticado devido à sua transitoriedade e ao facto de ser muitas vezes um achado incidental ou estar associado a sintomas abdominais inespecíficos, com os quais não é possível estabelecer uma relação causal. As características ecográficas tipicamente associadas incluem a ausência de “ponto de partida” patológico ao nível da invaginação (*lead point*), uma espessura e uma arquitetura normais da parede intestinal, um curto segmento envolvido (com um comprimento inferior a 3-3.5cm), uma ansa intestinal proximal não dilatada, a presença de peristálise no segmento afetado e uma vascularização normal em Eco Doppler [15, 16].

Mateen *et al.* especulam que as invaginações do intestino delgado detetadas de forma incidental se devem a uma contração disrítmica momentânea, que resulta de uma alteração funcional transitória *minor* da atividade peristáltica, sem significado clínico e exigindo unicamente observação [15].

É interessante citar o relato de uma criança de 10 anos com um abscesso hepático inicialmente confundido com invaginação em estudo ecográfico [17]. Nesse caso, a apresentação clínica inicial foi compatível com oclusão intestinal parcial e os achados ecográficos de lesão circular com ecogenicidade mista no quadrante superior direito do abdómen atribuíram plausibilidade à hipótese diagnóstica de invaginação. Importa também assinalar que o músculo psoas, um hematoma intestinal intramural e edema intestinal podem ecograficamente confundir-se com uma invaginação [18]. No nosso caso, as imagens ecográficas foram *a posteriori* revistas por vários imagiologistas, de forma independente, tendo-se concluído que corresponderam efetivamente a uma muito provável invaginação de resolução espontânea, e não a um falso-positivo.

Em relação aos aspetos ecográficos hepáticos inicialmente identificados, a interpretação efetuada pela equipa de imagiologistas que sobre eles opinaram foi prudente, admitindo-se como muito provável o diagnóstico de abscesso hepático, com ou sem lesão tumoral concomitante.

O abscesso hepático é uma entidade atualmente pouco comum na população pediátrica dos países desenvolvidos, sendo que os abscessos piogénicos representam a maioria (80%) dos abscessos hepáticos nesta faixa etária [19]. Nestes países, os agentes mais frequentemente reportados são o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella* e a *Escherichia coli* [20]. Não se identificam habitualmente fatores predisponentes, mas têm sido associados a doentes com imunodeficiência, trauma abdominal, patologia das vias biliares, sépsis intra-abdominal, necrose de tumor primário [20]. A semiologia é inespecífica e inclui febre, dor abdominal e hepatomegalia dolorosa [19, 21]. O facto de neste caso a investigação etiológica se ter revelado negativa, não permite rejeitar aquela hipótese diagnóstica, uma vez que cerca de um terço dos abscessos hepáticos em Pediatria são classificados como criptogénicos [19].

A imagiologia detém um papel fundamental, permitindo a ecografia e a TC obter o diagnóstico em mais de 90% dos casos [22]. Contudo, importa notar que a aparência imagiológica de um abscesso hepático é variável ao longo da sua evolução, com uma fase inicial (pré-suprativa) e uma fase subsequente (suprativa) [22]. Na fase pré-suprativa, descrevem-se imagens heterogéneas, hipodensas e com contornos irregulares, podendo simular um tumor; apenas na fase suprativa se relatam imagens hipo ou anecogénicas, claramente encapsuladas, com a apresentação ecográfica típica “em alvo” e o “sinal de anel” em TC com contraste [22]. Por outro lado, uma neoplasia hepática complicada de necrose pode simular ecograficamente um abscesso, dada a hipoecogenecidade, reforço acústico posterior (na presença de liquefação) e paredes irregulares hipoecogénicas [23].

Por conseguinte, e como bem evidenciado neste caso clínico, o diagnóstico diferencial entre abscesso hepático (sobretudo se não organizado) e neoplasia pode revelar-se particularmente difícil.

Importa assinalar que existem vários casos relatados na população adulta de abscesso hepático piogénico como manifestação inicial de CHC [24, 25, 26, 27, 28]. Esta associação está, todavia, muito pouco descrita na literatura referente a doentes em idade pediátrica. Num estudo retrospectivo de Lin *et al.*, com população adulta de Taiwan, cerca de 2% dos doentes com CHC apresentaram quadro inaugural de abscesso hepático piogénico [24]. Os mecanismos fisiopatológicos descritos como mais frequentes são a necrose tumoral espontânea e a obstrução biliar consequente a trombo tumoral, complicadas por sobreinfecção bacteriana [27]. A apresentação primária de abscesso hepático piogénico no contexto de CHC é apontada como um fator de mau prognóstico em adultos, pelo aumento da complexidade clínica, o potencial atraso no diagnóstico de CHC e a maior taxa de complicações no tratamento [24]. A extrapolação desta realidade para a população pediátrica deverá ser prudente, pela ausência de experiência acumulada.

A resolução dos sintomas, a normalização da palpação abdominal e dos parâmetros inflamatórios verificados ao longo da terapêutica antibiótica empírica, credibilizaram a hipótese diagnóstica inicial de abscesso. Ainda assim, as alterações imagiológicas identificadas seriadamente, não tranquilizaram os clínicos que acompanharam o doente. E, decorrente da rediscussão do caso, com a contribuição de interlocutores de uma outra instituição, decidiu-se avançar para o aprofundamento da investigação de uma eventual etiologia neoplásica, estratégia que veio a revelar-se adequada e determinante para o diagnóstico final.

O CHC é uma entidade rara em Pediatria, com apenas 0,4% dos casos registados em doentes com idade inferior a 20 anos, segundo os dados registados na base SEER [3].

Em doentes não cirróticos, a apresentação clínica típica de massa e dor abdominais é semelhante à dos doentes com outras neoplasias hepáticas [2]. Esta semiologia inespecífica não se manifesta precocemente, e não está habitualmente associada a uma limitação das atividades diárias ou a sinais de insuficiência hepática, o que poderá contribuir para um diagnóstico mais tardio [3].

Laboratorialmente, os parâmetros hepáticos podem estar alterados, em particular no contexto de cirrose hepática [2]. A elevação da α -fetoproteína possui boa especificidade para deteção de CHC, na população de risco com doença hepática; contudo, somente 55-65% dos doentes pediátricos demonstram um aumento dos níveis séricos deste marcador tumoral [1, 4].

Em relação aos exames de imagem, a ecografia evidencia classicamente uma massa hiperecogénica, de dimensões variáveis e de vascularização aumentada. Todavia, para melhor caracterização, é requerido um método de imagem dinâmico, com contraste – TC ou RM. Os aspetos típicos do CHC nestes exames imagiológicos dinâmicos são os seguintes: “*hyper-enhancement*” na fase arterial (10-20 segundos) e “*washout*” nas fases venosa portal (60-80 segundos) e venosa tardia (3-5 minutos). Em doentes adultos com características imagiológicas atípicas, tem sido proposta uma interpretação de imagens na fase hepatobiliar de RM com contraste hepatoespecífico e, simultaneamente, de imagens ponderadas na sequência de difusão (*diffusion-weighted imaging* – DWI) [4].

Apesar do diagnóstico de CHC em doentes pediátricos com cirrose ou outra doença hepática crónica predisponente ser habitualmente presumido com base em níveis elevados de α -fetoproteína concomitantes com uma lesão ocupando espaço detetada em ecografia, a análise histológica detém uma importância inequívoca e decisiva [4].

A cirurgia é decisiva no tratamento de CHC em doentes pediátricos, uma vez que a ressecção tumoral completa (R0) com hepatectomia – parcial ou total seguida de transplantação hepática – constitui atualmente a única opção terapêutica com potencial de cura [5, 29]. Allan *et al.* reportaram que para crianças e adolescentes com doença ressecável aquando do diagnóstico, a intervenção cirúrgica melhorou significativamente a SG a cinco anos, comparativamente com uma não ressecção (60% *versus* 0%, respetivamente, $p=0,0001$) [5]. No entanto, outros aspetos permanecem controversos, entre os quais a definição da margem ótima de ressecção hepática e as implicações prognósticas da linfadenectomia. Ao proceder à ressecção hepática, o objetivo último deverá ser a remoção tumoral completa com uma margem de pelo menos um centímetro, embora diversos casos na população adulta tenham demonstrado que qualquer margem livre de tumor poderá ser aceitável, o que reforça a importância de uma ressecção R0 e a necessidade de ponderar todas as opções terapêuticas previamente à declaração um tumor como não ressecável [2]. Por outro lado, McAteer *et al.* estudaram o papel da linfadenectomia regional (definida como a remoção de qualquer gânglio linfático da região hilar) enquanto complemento da cirurgia em casos pediátricos de CHC. Na coorte apresentada, verificou-se que a linfadenectomia regional em doentes submetidos a hepatectomia – parcial ou total seguida de transplantação hepática – se associou a uma melhoria significativa da sobrevida a cinco e 10 anos, comparativamente a doentes em que não se procedeu àquela ressecção (70% *versus* 57% e 70% *versus* 37%, respetivamente, $p=0,047$) [29].

A linfadenectomia é potencialmente benéfica, ao permitir um estadiamento mais apropriado e uma melhor seleção subsequente da terapêutica adjuvante [29].

No tratamento do CHC pediátrico, têm sido utilizados regimes de quimioterapia com vários fármacos, de forma complementar à abordagem cirúrgica, embora a taxa de reposta parcial reportada seja inferior a 50% [6, 8, 30].

Em resultado da raridade desta entidade clínica em crianças e adolescentes, com a consequente dificuldade na obtenção de uma coorte de estudo representativa, os ensaios clínicos colaborativos internacionais assumem um papel fulcral no estabelecimento dos paradigmas da terapêutica farmacológica empregue. Entre eles, destaca-se o ensaio norte-americano INT-0098 (*North American Pediatric Intergroup Hepatoma Study*) (1989-1992) e três estudos do grupo SIOPEL – SIOPEL 1 (1990-1994), SIOPEL 2 (1995-1998) e SIOPEL 3 (1998-2006) [6, 7, 8].

No estudo INT-0098, doentes pediátricos com CHC foram aleatorizados para dois regimes, o regime A (cisplatina, vincristina e 5-fluorouracil) e o regime B (cisplatina e doxorrubicina – PLADO). Não se verificou diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de eventos (SLE) e na SG, ambas a cinco anos ($20\% \pm 9\%$ versus $19\% \pm 8\%$, $p=0,78$ e $38\% \pm 11\%$ versus $25\% \pm 9\%$, $p=0,80$, respetivamente) [7].

No SIOPEL 1, foi administrado um regime neoadjuvante de PLADO a 37 de 39 doentes, e verificou-se uma resposta parcial em 49%, o que possibilitou uma ressecção tumoral completa em 36% destes. Não obstante, a SLE e a SG a cinco anos foram de apenas 28% e 17%, respetivamente [6].

Os ensaios SIOPEL 2 e 3 tiveram por objetivo perceber se um regime neoadjuvante intensivo, incluindo carboplatina, cisplatina e doxorrubicina (SuperPLADO) resultaria numa melhoria da taxa de resposta à quimioterapia e da taxa de ressecção tumoral, utilizando como comparador a coorte do estudo SIOPEL 1. De um total de 85 doentes, 72 receberam quimioterapia pré-operatória, nos quais se registou uma taxa de resposta de 40%; a SG a cinco anos foi de 22%, tendo-se concluído que a intensificação do regime de quimioterapia não resultou na melhoria dos *outcomes* supracitados [8].

Estes estudos foram unânimes no facto de os resultados obtidos em CHC pediátrico terem ficado aquém do desejado, sobretudo no que se refere a estadios mais avançados da doença, reiterando a necessidade de novas abordagens terapêuticas [6, 7, 8].

No nosso doente, foi aplicado o protocolo do estudo PHITT, ainda em fase de recrutamento e com a colaboração de vários grupos internacionais [31, 32].

Este constituirá o maior ensaio clínico realizado em crianças e adolescentes com neoplasia hepática [31, 32].

O desenho do estudo inclui duas coortes: uma destinada a doentes com hepatoblastoma, cujo tratamento será estratificado tendo em consideração o risco (risco muito baixo – grupo A; risco baixo – grupo B; risco intermédio – grupo C; risco elevado – grupo D) e uma coorte para doentes com CHC, que por sua vez será dividida em CHC ressecável (grupo E) e CHC não ressecável (grupo F) [31, 32].

Este ensaio poderá vir a representar uma enorme mais-valia, ampliando e validando o conhecimento ainda insuficiente com que nos deparamos na atualidade.

Em Pediatria, menos de 20% dos CHC são considerados elegíveis para resseção primária completa; contudo, neste grupo de doentes, a SLE e a SG a cinco anos atingem valores na ordem dos 80-90% [33].

Um aspeto particularmente relevante deste caso clínico residiu no facto de se tratar de um CHC ressecável, o que permitiu a realização de cirurgia como terapêutica primária.

Os ensaios clínicos cooperativos internacionais têm preconizado quimioterapia adjuvante após uma remoção tumoral primária completa, embora não seja claro que exista um benefício significativo [6, 7, 8, 30]. Acresce que a quimioterapia não constitui uma terapêutica inócua e os seus efeitos adversos não podem ser menosprezados, sendo mais frequentemente descritos os seguintes: citopenias, vômitos, infeções oportunistas, toxicidade miocárdica, renal, hepática e otológica [4]. No caso índice, os quatro ciclos de PLADO não resultaram em efeitos secundários significativos, com exceção de quadros de emese ocorridos nos dois primeiros ciclos.

D'Souza *et al.* reportaram 10 casos pediátricos de CHC ressecáveis aquando do diagnóstico, em que se optou por uma remoção tumoral primária completa (resseção R0), sem administração de quimioterapia adjuvante. Após um *follow-up* mediano de 54 meses, todos os doentes permaneciam vivos e sem evidência de doença, pelo que os referidos autores defendem que os casos de CHC em que se proceda a uma resseção primária completa podem ser tratados efetivamente sem quimioterapia [30].

Todavia, é incontestável a necessidade de validação destes dados através de estudos prospetivos a realizar no futuro.

Em conformidade com a natureza única e localizada da lesão tumoral, o sucesso da resseção, a quimioterapia adjuvante sem complicações relevantes, admitimos um bom prognóstico do nosso doente, quanto à vida e quanto à função.

Os progressos da técnica cirúrgica – ressecção tumoral e transplantação hepática – têm melhorado o prognóstico do CHC nas últimas décadas, mas passos decisivos terão ainda de ser dados em relação aos contributos da quimioterapia e da radioterapia [33]. A quimioembolização arterial pode ser útil em casos selecionados. Investigação molecular e genómica em curso poderá vir a suportar novas modalidades terapêuticas, com recurso a fármacos como o bevacizumab e o nivolumab [33].

Em conclusão, relata-se um caso complexo e incomum de uma entidade rara em crianças e adolescentes, em que o diagnóstico inicial de abscesso, com ou sem lesão tumoral hepática primária, foi em nossa opinião legitimamente sustentado pela clínica e pela avaliação analítica e imagiológica. A antibioterapia empírica foi importante na evolução clínica e terá mesmo contribuído para o sucesso da cirurgia. A suspeição inicial de uma eventual lesão tumoral subjacente permitiu, logo que resolvido o processo infeccioso, o mais correto esclarecimento diagnóstico e a definição da respetiva estratégia terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Calhau, reforço o meu sincero agradecimento pela disponibilidade, pela orientação, pelo sentido crítico e pelo empenho depositado, desde o primeiro ao último momento.

Agradeço, ainda, a todos os que os que contribuíram, pela sua presença constante e pelo seu apoio incansável, para a conclusão do presente trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] R. Angelico, C. Grimaldi, M. C. Saffioti, A. Castellano e M. Spada, “Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver transplantation,” *Translational gastroenterology and hepatology*, vol. 3, nº 59, 2018.
- [2] D. Kelly, K. Sharif, R. Brown e B. Morland, “Hepatocellular Carcinoma in Children,” *Clinics in Liver Disease*, vol. 19, nº 2, pp. 433-447, 2015.
- [3] C. S. Lau, K. Mahendraraj e R. S. Chamberlain, “Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011),” *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*, vol. 2015, p. 670728, 2015.
- [4] R. Khanna e S. K. Verma, “Pediatric hepatocellular carcinoma,” *World journal of gastroenterology*, vol. 24, nº 35, pp. 3980-3999, 2018.
- [5] B. J. Allan, B. Wang, J. S. Davis, P. P. Parikh, E. A. Perez, H. L. Neville e J. E. Sola, “A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma,” *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 49, nº 1, pp. 166-171, 2014.
- [6] P. Czauderna, G. Mackinlay, G. Perilongo, J. Brown, E. Shafford, D. Aronson, J. Pritchard, P. Chapchap, J. Keeling, J. Plaschkes e J. B. Otte, “Hepatocellular Carcinoma in Children: Results of the First Prospective Study of the International Society of Pediatric Oncology Group,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, nº 12, pp. 2798-2804, 2002.
- [7] H. M. Katzenstein, M. D. Krailo, M. H. Malogolowkin, J. A. Ortega, W. Liu-Mares, E. C. Douglass, J. H. Feusner, M. Reynolds, J. J. Quinn, K. Newman, M. J. Finegold, J. E. Haas, M. G. Sensel, R. P. Castleberry e L. C. Bowman, “Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents: Results From the Pediatric Oncology Group and the Children’s Cancer Group Intergroup Study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, nº 12, pp. 2789-2797, 2002.

- [8] M. Murawski, V. B. Weeda, R. Maibach, B. Morland, D. J. Roebuck, A. Zimmerman, M. Casanova, G. Perilongo, V. Laithier, R. Kebudi, M. J. Scopinaro, A. Shun, B. Brichard, B. de Camargo, M. Childs, D. C. Aronson e P. Czauderna, “Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned From the SIOPEL 2 and 3 Studies,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, nº 10, pp. 1050-1056, 2016.
- [9] J. M. V. Amaral, “Anexos: Patologia Clínica,” em *Tratado de Clínica Pediátrica*, Lisboa, Abbott Laboratórios, Lda., 2013, pp. 2086-2091.
- [10] J. M. V. Amaral, “Síndromas Hematológicas em Idade Pediátrica,” em *Tratado de Clínica Pediátrica*, Lisboa, Abbott Laboratórios, Lda., 2013, pp. 652-658.
- [11] H. I. Huppertz, M. Soriano-Gabarró, E. Grimpel, E. Franco, Z. Mezner, U. Desselberger, Y. Smit, J. Wolleswinkel-van den Bosch, B. De Vos e C. Giaquinto, “Intussusception Among Young Children in Europe,” *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 25, nº 1, pp. S22-S29, 2006.
- [12] A. L. Hryhorczuk e P. J. Strouse, “Validation of US as a first-line diagnostic test for assessment of pediatric ileocolic intussusception,” *Pediatric Radiology*, vol. 39, nº 10, p. 1075–1079, 2009.
- [13] G. del-Pozo, J. C. Albillos, D. Tejedor, R. Calero, M. Rasero, U. de-la-Calle e U. López-Pacheco, “Intussusception in Children: Current Concepts in Diagnosis and Enema Reduction,” *RadioGraphics*, vol. 19, nº 2, pp. 299-319, 1999.
- [14] O. Doi, K. Aoyama e J. M. Hutson, “Twenty-one cases of small bowel intussusception: the pathophysiology of idiopathic intussusception and the concept of benign small bowel intussusception,” *Pediatric Surgery International*, vol. 20, nº 2, pp. 140-143, 2004.
- [15] M. A. Mateen, S. Saleem, P. C. Rao, V. Gangadhar e D. N. Reddy, “Transient small bowel intussusceptions: ultrasound findings and clinical significance,” *Abdominal Imaging*, vol. 31, nº 4, p. 410–416, 2006.

- [16] J. H. Kim, "US features of transient small bowel intussusception in pediatric patients," *Korean journal of radiology*, vol. 5, n° 3, p. 178–184, 2004.
- [17] J. Chao, A. Saha, K. Kapoor, S. Sharma, M. Maraynes e J. Gullett, "Circular Right Upper Quadrant Mass, Not Intussusception," *Pediatric Emergency Care*, vol. 31, n° 5, p. 384–387, 2015.
- [18] C. Tejani, T. Phatak e A. Sivitz, "Right Lower-Quadrant Pain—More Than One Diagnosis," *Pediatric Emergency Care*, vol. 28, n° 11, p. 1224–1226, 2012.
- [19] K. Mishra, S. Basu, S. Roychoudhury e P. Kumar, "Liver abscess in children: an overview," *World Journal of Pediatrics*, vol. 6, n° 3, p. 210–216, 2010.
- [20] S. Taylor, S. Lobritto, K. Orellana, I. Novak, D. Jan, M. Martinez e N. Ovchinsky, "Pyogenic Liver Abscess Masquerading as a Hepatic Neoplasm," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 61, n° 1, p. e2–e3, 2015.
- [21] A. Giorgio, L. Tarantino, N. Mariniello, G. Francica, E. Scala, P. Amoroso, A. Nuzzo e G. Rizzatto, "Pyogenic liver abscesses: 13 years of experience in percutaneous needle aspiration with US guidance.," *Radiology*, vol. 195, n° 1, pp. 122-124, 1995.
- [22] S. Lardière-Deguelte, E. Ragot, K. Amroun, T. Piardi, S. Dokmak, O. Bruno, F. Appere, A. Sibert, C. Hoeffel, D. Sommacale e R. Kianmanesh, "Hepatic abscess: Diagnosis and management," *Journal of Visceral Surgery*, vol. 152, n° 4, pp. 231-243, 2015.
- [23] C. C. Chuang, W. S. F., A. C. Chen, M. F. Tsai, C. Y. Lin e W. Chen, "Pitfalls in a Sonographic Diagnosis of Liver Abscess in Children," *Pediatrics & Neonatology*, vol. 53, n° 2, pp. 98-104, 2012.
- [24] Y. T. Lin, C. J. Liu, T. J. Chen, T. L. Chen, Y. C. Yeh, H. S. Wu, C. P. Tseng, F. D. Wang, C. H. Tzeng e C. Fung, "Pyogenic Liver Abscess as the Initial Manifestation of Underlying Hepatocellular Carcinoma," *The American Journal of Medicine*, vol. 124, n° 12, pp. 1158-1164 , 2011.

- [25] C. I. Huang, L. Y. Wang, M. L. Yeh, M. Y. Hsieh, J. F. Huang, Z. Y. Lin e W. L. Chuang, "Hepatocellular Carcinoma Associated With Liver Abscess," *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, vol. 25, n° 10, pp. 537-543, 2009.
- [26] C. Li, G. Li, R. Miao, X. Lu, S. Zhong, X. Sang, Y. Mao e H. Zhao, "Primary liver cancer presenting as pyogenic liver abscess: Characteristics, diagnosis, and management," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 105, n° 7, pp. 687-691, 2012.
- [27] T. S. Yeh, Y. Y. Jan, L. B. Jeng, T. C. Chen, T. S. Hwang e M. F. Chen, "Hepatocellular Carcinoma Presenting as Pyogenic Liver Abscess: Characteristics, Diagnosis, and Management," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 26, n° 5, p. 1224–1226, 1998.
- [28] J. Gowarty, A. Ghauri, G. Martinez e A. L. Birdwell, "Hepatocellular carcinoma disguised as liver abscesses," *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, vol. 31, n° 2, p. 222–223, 2018.
- [29] J. P. McAteer, A. B. Goldin, P. J. Healey e K. W. Gow, "Hepatocellular carcinoma in children: Epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes," *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 48, n° 11, pp. 2194-2201, 2013.
- [30] A. M. D'Souza, R. Shah, A. Gupta, A. J. Towbin, M. Alonso, J. D. Nathan, A. Bondoc, G. Tiao e J. I. Geller, "Surgical management of children and adolescents with upfront completely resected hepatocellular carcinoma," *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 65, n° 11, p. e27293, 2018.
- [31] "Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017326," [Online].
Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017326>. [Acedido em 30 11 2019].
- [32] V. Moroz, B. Morland, G. Tiao, E. Hiyama, P. Kearns e K. Wheatley, "The paediatric hepatic international tumour trial (PHITT): clinical trial design in rare disease," *Trials*, vol. 16, n° Suppl 2, p. 224, 2015.
- [33] I. Schmid e D. von Schweinitz, "Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions," *Journal of hepatocellular carcinoma*, vol. 4, pp. 15-21, 2017.